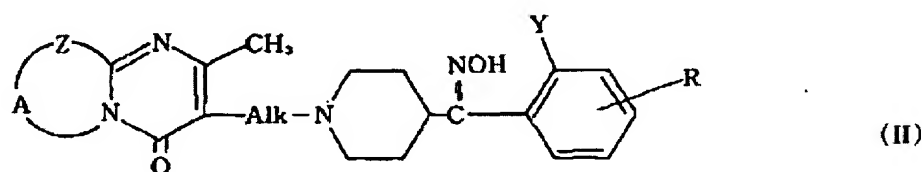
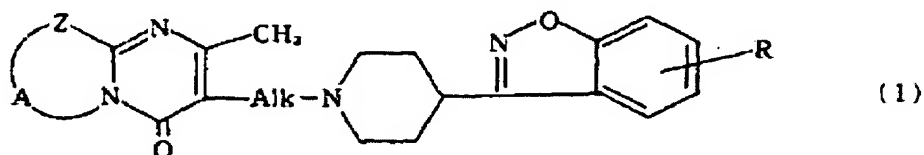


**Korean Patent Publication No. 96-9435**

Claim 1. A novel method of preparing 3-piperidinyl-1,2-benzisoxazole of formula (I) and a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, characterized by cyclizing an oxime of formula (II) in a reaction-inert solvent, optionally in the presence of a base:



wherein

R is hydrogen or halo,

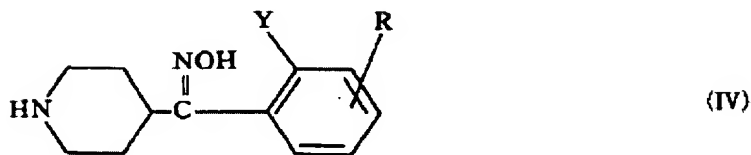
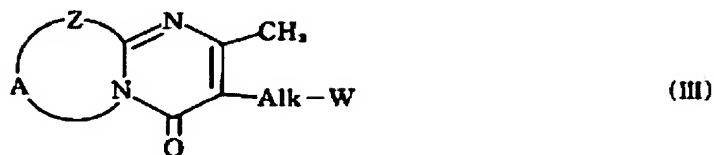
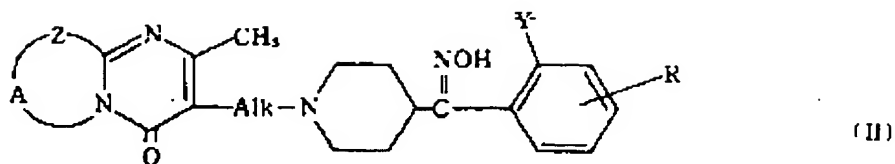
Alk is C<sub>1-4</sub> alkanediyl,

Z is -S-, -CH<sub>2</sub>- or -CR<sup>1</sup>=CR<sup>2</sup>- where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl,

A is 1,2-ethanediyl, 1,3-propanediyl or -CR<sup>3</sup>=CR<sup>4</sup>- where R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are each independently hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl, and

Y is a reactive leaving group.

Claim 2. A method of preparing the compound of formula (I) as defined in claim 1, characterized by N-alkylating a piperidine of formula (IV) with a reagent of formula (III) at an elevated temperature in a reactive-inert solvent in the presence of a base, and optionally in the presence of an alkali metal iodide to obtain an oxime of formula (II), followed by cyclizing the oxime of formula (II) in a reaction-inert solvent, optionally in the presence of a base to obtain the compound of formula (I):



wherein R, Alk, Z and A are as defined in claim 1, W is a reactive leaving group, and Y is a reactive leaving group.

Claim 3.

A method of preparing a compound selected from 3-[2-[4-[(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on and a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, characterized by cyclizing 3-[2-[4-[(2,4-difluorophenyl)(hydroxyimino)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on.

BEST AVAILABLE COPY

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)(51) Int. Cl.  
C07D 413/14(45) 공고일자  
(11) 등록번호  
(24) 등록일자1996년07월19일  
특1996-0009435  
1996년07월19일(21) 출원번호  
(22) 출원일자  
(73) 특허권자특1988-0003880  
1988년04월07일  
자안센 파아마슈우티카 엔. 부이., 폴 아드리안 잔 자안센  
벨기에  
벨기에왕국 비-2340-바아제 턴하우쓰웨그 30  
루도 에드문드 조세핀 켄니스  
벨기에  
벨기에왕국 비-2300-턴하우트 귀도 게젤스트라아트 50  
자안 반덴베르크  
벨기에  
벨기에왕국 비-2340-바아제, 캄펜라안 15(65) 공개번호  
(43) 공개일자  
특1999-1000001  
1999년01월01일

(72) 발명자

루도 에드문드 조세핀 켄니스  
벨기에  
벨기에왕국 비-2300-턴하우트 귀도 게젤스트라아트 50  
자안 반덴베르크  
벨기에  
벨기에왕국 비-2340-바아제, 캄펜라안 15

(74) 대리인

최규팔

(77) 심사청구

심사관: 민만호 (책자공보 제4553호)

(54) 출원명

3-피페리디닐-1,2-벤즈이속사졸의 제조방법

요약

내용없음.

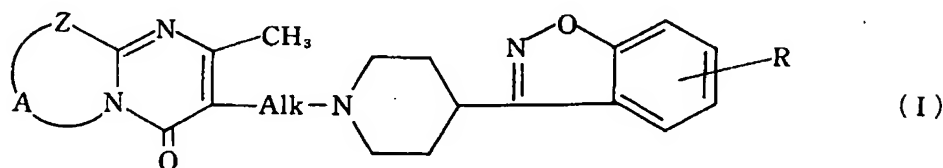
명세서

[발명의 명칭]

3-피페리디닐-1,2-벤즈이속사졸의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 다음 일반식(I)의 3-피페리디닐-1,2-벤즈이속사졸 및 그의 약제학적으로 허용되는 산부가염을 제조하는 신규 방법에 관한 것이다.



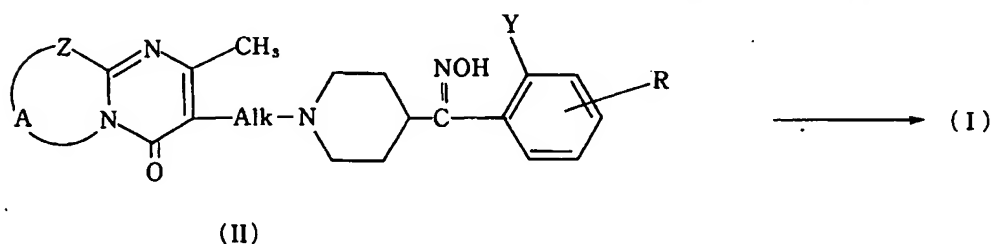
상기식에서, R은 수소 또는 할로이고, Alk는 C<sub>1</sub>-4알칸디일이며, Z는 -S-, -CH<sub>2</sub>- 또는 -CR<sup>1</sup>=CR<sup>2</sup>- 이고, 여기에서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이며, A는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 또는 -CR<sup>3</sup>=CR<sup>4</sup>- 이고, 여기에서 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이다.

상기 정의에서 용어 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 의미하고; C<sub>1-6</sub> 알킬에는 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸, 1,1-디메틸에틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 펜틸, 헥실 등과 같은 탄소수 1 내지 6의 직쇄 및 측쇄 포화 탄화수소기가 포함되며; C<sub>1-4</sub> 알칸디일에는 메틸렌, 1,2-에탄디일, 1,3-프로판디일, 1,4-부탄디일 및 그의 측쇄 이성체들과 같은 탄소수 1 내지 4의 포화된 직쇄 및 측쇄 2가 탄화수소기가 포함된다.

일반식(I)의 화합물에서 특히 중요한 화합물은 일반명이 리스페리돈인 3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-6,7,8,9-테트라히드로-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온 및 그의 약제학적으로 허용되는 산부가염이다.

유용한 항정신병 활성 및 항세로토닌 활성을 가지는 일반식(I)의 화합물 및 그의 제조방법은 1986년 10월 1일에 공개된 유럽 특허원 제0,196,132호에 기술되어 있다.

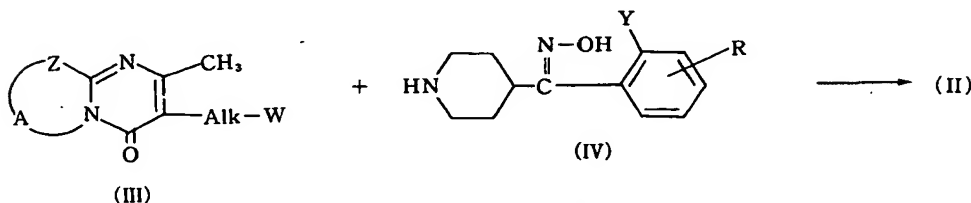
본명은 하기 일반식(II)의 옥심을 폐환시킴으로써 일반식(I)의 화합물을 고수율 및 순수형태로 제조하는 방법을 제공한다.



상기식에서, R, Alk, Z 및 A는 상기 정의한 바와 같고, Y는 할로 또는 니트로와 같은 반응성 이탈기이다. 바람직하게는 Y는 할로 그룹 및 더욱 특히는 플루오로이다. 일반식(II)의 옥심의 상기 반응은 20°내지 200°C, 바람직하게는 50°내지 150°C 온도, 및 특히는 반응 혼합물의 환류온도에서 바람직하게는 적합한 반응-불활성 용매 중에서 적합한 염기로 처리함으로써 편리하게 수행할 수 있다. 또한, 필요한 경우에는 염기를 우선, 바람직하게는 실온에서 가하고 생성된 염을 바람직하게는 승온 및 더욱 바람직하게는 반응 혼합물의 환류온도에서 폐환시킬 수 있다. 적합한 염기로는 예를 들어, 알칼리금속 및 알칼리토금속 탄산염, 중탄산염, 수산화물, 알콕시드, 아마이드 또는 수화물(예: 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 나트륨메톡시드, 나트륨아미드, 수소화나트륨 등)과 같은 염기가 있다. 상기 방법에 적합한 용매에는 예를 들어, 물; 방향족 탄화수소(예: 벤젠, 메틸벤젠, 디메틸벤젠 등); 할로겐화탄화수소(예: 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 테트라클로로메탄, 1,1,1-트리클로로에탄, 1,2-디클로로에탄 등); 저급알칸올(예: 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 1,2-에탄디올 등); 케톤(예: 2-프로판올, 4-메틸-2-펜타논 등); 에테르(예: 1,1'-옥시비스에탄, 1,11-옥시비스부탄, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란, 1,1'-옥시비스[2-메톡시에탄] 등); 이극성 비양자성 용매(예: N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 1-메틸-2-피롤리딘, 디메틸설폭시드, 헥사메틸 인산트리아미드 등); 또는 이들 용매의 혼합물이 있다.

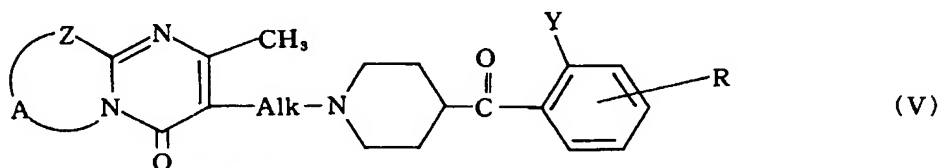
상기 및 이하 제조과정에서, 반응 생성물은 매질로부터 분리하고, 필요하다면 당업계에 일반적으로 공지된 방법, 예를 들어 추출, 결정화, 연마, 크로마토그래피 등과 같은 방법에 의해 추가로 정제할 수 있다.

-Z-가  $-CR^1=CR^2-$  이고, -A-가  $-CR^3=CR^4-$  (여기에서  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이다)인 일반식(II)의 중간체 화합물은 미합중국 제4,342,870호에 기술되어 있으며, Z가 황인 중간체 화합물도 미합중국 특허 제4,443,451호에 기술되어 있다. 일반식(II)의 중간체 화합물은 일반식(IV)의 피페리딘(여기에서, R 및 Y는 상기 정의한 바와 같다)을 일반식(III)의 시약[여기에서, Alk, Z 및 A는 상기 정의한 바와 같고, W는 반응성 이탈기, 예를 들어 할로(예: 클로로, 브로모 또는 요오드), 또는 설포닐옥시 그룹(예: 메틸설포닐옥시, (4-메틸페닐)설포닐옥시 등의 그룹이다)]로 N-알킬화시켜 편리하게 수득할 수 있다.



화합물(III)과 (IV)의 반응은 당업계에 공지된 N-알킬화 방법에 따라, 예를 들어 반응물을 적합한 반응-불활성 용매(예: N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 4-메틸-2-펜타논, 1-부탄올 등, 또는 이들 용매의 혼합물)중, 약간의 상승된 온도에서 적합한 염기의 존재하에 교반함으로써 수행할 수 있다. 유리하게 사용할 수 있는 적합한 염기에는 알칼리금속 및 알칼리토금속 탄산염, 중탄산염, 수산화물 등, 예를 들어 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨 등; 또는 유기염기, 예를 들어 N,N-디메틸에탄아민, N-(1-메틸에틸)-2-프로판아민, 4-에틸모르폴린과 같은 아민이 포함된다. 경우에 따라 요오다이드염, 바람직하기로는 알칼리금속 요오다이드, 예를 들어 요오드화칼륨을 가하는 것이 적합하다.

변법으로, 일반식(II)의 중간체 화합물은 당업계에 공지된 축합반응에 따라 일반식(V)의 케톤을 히드록실아민 또는 그의 적합한 유도체, 예를 들어 산부가염, 특히는 히드로클로라이드염 또는 나트륨 히드록실아민디설포네이트와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.



일반식(V)의 케톤은 미합중국 특허 제4,342,870호 및 제4,443,451호에 공지되어 있다. 일반식(III) 및 (IV)의 출발물질은 공지되어 있으며 미합중국 특허 제4,485,107호 및 1986년 10월 1일에 공개된 EP-A-0,196,132에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다. 매우 순수한 생성물을 수득하기 위하여, 일반식(I)의 화합물 및 중간체 화합물을 당업계에 공지된 적합한 정제 방법으로 정제할 수 있다. 일반식(I)의 화합물은 염기성이며, 따라서, 적합한 산, 예를 들어 할로겐화수소산(예: 염산, 브롬화수소산 등), 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산; 또는 아세트산, 프로판산, 히드록시 아세트산, 2-히드록시프로판산, 2-옥소프로판산, 에탄디산, 프로판디산, 부탄디산, (Z)-2-부텐디산, (E)-2-부텐디산, 2-히드록시부탄디산, 2,3-디히드록시부탄디산, 2-히드록시-1,2,3-프로판트리카복실산, 에탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, 4-메틸벤젠설포산, 시클로헥산설포산, 2-히드록시벤조산, 4-아미노-2-히드록시벤조산 등과 같은 유기산으로 처리함으로써 그들의 치료학적으로 활성인 비독성 산부가염으로 전환시킬 수 있다. 역으로 염형태는 알칼리로 처리하여 유리 염기 형태로 전환시킬 수 있다. 일반식(I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 산부가염은 본 발명의 범위내에 포함된다.

다음의 실시예는 본 발명을 설명하고자 하는 것이며, 본 발명을 한정하지는 않는다. 다른 지시가 없는 한 모든 부는 중량에 의한다.

#### [A. 중간체 화합물의 제조]

##### [실시예 1]

8부의 3-(2-클로로에틸)-6,7,8,9-테트라히드로-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온 모노히드로클로라이드, 7.1부의(2,4-디플루오로페닐)(4-피페리디닐)에탄논, 옥심, 12부의 중탄산나트륨, 0.1부의 요오드화칼륨 및 300부의 4-메틸-2-펜타논의 혼합물을 환류온도에서 20시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 뜨거운 때 여과하여 여액을 진공하에 증발시킨다. 잔류물을 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피[용출제: 트리클로로메탄 및 메탄올(97:3의 용량비)의 혼합물]에 의해 정제한다. 순수 분획을 수집하고 용출제를 증발시켜 고체 잔류물로서 9.8부(77.0%)의 3-[2-[4-[(2,4-디플루오로페닐)(히드록시이미노)에틸]-1-피페리디닐]에틸]-6,7,8,9-테트라히드로-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온(중간체 화합물 1)을 수득한다.

##### [실시예 2]

BEST AVAILABLE COPY

6.7부의 6-(2-브로모에틸)-2,3-디히드로-7-메틸-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온 모노히드로브로마이드, 4.6부의(2,4-디플루오로페닐)(4-피페리디닐)메탄은, 옥상, 9부의 탄산나트륨 및 72.9부의 1-부탄올의 혼합물을 90℃에서 방새 교반한다. 반응 혼합물을 여과하여 증발시킨다. 잔류물을 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피[용출제 : 트리클로로메탄 및 메탄올(95 : 5의 용량비)의 혼합물]에 의해 정제한다. 순수 분획을 수집하고 용출제를 증발시킨다. 잔류물을 4-메틸-2-펜타논으로 결정화시킨다. 생성물을 여과하고 건조시켜 4.8부(58.8%)의 6-[2-[4-[(2,4-디플루오로페닐)(히드록시이미노)메틸]-1-피페리디닐]에틸]-2,3-디히드로-7-메틸-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온을 수득한다;

용정 : 203.6℃(중간체 화합물 2).

#### [실시예 3]

14.7부의 6-(2-브로모에틸)-3,7-디메틸-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온 모노히드로브로마이드, 11.5부의(2-브로모-4-플루오로-페닐)(4-피페리디닐)메탄은, 옥상, 4.25부의 N,N-디에틸에탄아민, 0.3부의 요오드화칼륨 및 282부의 N,N-디메틸포름아미드의 혼합물을 70° 내지 80℃에서 방새 교반한다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물에 붓고 생성물을 4-메틸-2-펜타논으로 추출한다. 추출물을 건조시키고 여과하여 증발시킨다. 잔류물을 2,2'-옥시비스프로판으로 결정화시킨다. 생성물을 여과하고 건조시켜 13.7부(70.7%)의 6-[2-[4-[(2-브로모-4-플루오로페닐)(히드록시이미노)메틸]-1-피페리디닐]에틸]-3,7-디메틸-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온을 수득한다; 용정 : 260℃(중간체 화합물 3)

#### [실시예 4]

5부의 (2-니트로페닐)(4-피페리디닐)메탄은, 옥상, 5.5부의 3-(2-클로로에틸)-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온 모노히드로클로라이드, 1.1부의 수소화나트륨 분산물(50%), 0.2부의 요오드화칼륨 및 140.6부의 N,N-디메틸아세트아미드의 혼합물을 90° 내지 110℃에서 24시간 동안 교반한다. 냉각시킨 후, 7.85부의 에탄올 및 0.52부의 아세트산을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 15분동안 교반한다. 반응 혼합물을 염수에 붓고 4-메틸-2-펜타논으로 추출한다. 추출물을 건조시키고, 여과하여 증발시킨다. 잔류물을 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피[용출제 : 트리클로로메탄 및 메탄올(97 : 3의 용량비)의 혼합물]에 의해 정제한다. 순수 분획을 수집하고 용출제를 증발시킨다. 잔류물을 에탄올로 결정화시킨다. 생성물을 여과하고 건조시켜 5.8(66.4%)의 3-[2-[4-[(2-니트로페닐)(히드록시이미노)메틸]-1-피페리디닐]에틸]-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온을 수득한다; 용정 : 252.6℃(중간체 화합물 4).

#### [B. 최종 화합물의 제조]

#### [실시예 5]

9.8부의 3-[2-[4-[(2,4-디플루오로페닐)(히드록시이미노)메틸]-1-피페리디닐]에틸]-6,7,8,9-테트라히드로-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온, 90부의 테트라히드로푸란 및 160부의 메틸벤젠의 교반 혼합물에 1.4부의 수소화나트륨 분산물(50%)을 적가한다. 적가를 끝마친 후, 반응 혼합물을 환류온도에서 18시간 동안 교반한다. 냉각시킨 후, 10부의 에탄올 및 15부의 물의 혼합물을 가하고 계속해서 2부의 아세트산을 가한다. 전체를 10분동안 교반한다. 혼합물을 수산화암모늄으로 처리하고 생성물을 4-메틸-2-펜타논으로 추출한다.

추출물을 건조시키고, 여과하여 진공중에서 증발시킨다. 잔류물을 트리클로로메탄에 용해시키고, 전체 혼합물을 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피[용출제 : 트리클로로메탄 및 메탄올(97 : 3의 용량비)의 혼합물]에 의해 정제한다. 순수 분획을 수집하고 용출제를 증발시킨다. 잔류물을 에탄올로 결정화시킨다. 생성물을 여과하고 건조시켜 5.4부(57.8%)의 3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-6,7,8,9-테트라히드로-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온을 수득한다;

용정 : 170.2℃(화합물 1).

동일한 방법으로 동등한 양의 적합한 출발 화합물을 사용하여 다음 화합물을 제조한다.

6-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-7-메틸-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온, 용정 : 165.8℃(화합물 2); 및 3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온, 용정 : 170.2℃(화합물 3).

#### [실시예 6]

140.6부의 1,1'-옥시비스[2-메톡시에탄]중의 4.8부의 6-[2-[4-[(2,4-디플루오로페닐)(히드록시이미노)메틸]-1-피페리디닐]에틸]-2,3-디히드로-7-메틸-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온의 용액을 실온에서 교반한다. 0.6부의 수소화나트륨 분산물(50%)을 적가한다. 적가를 끝마친 후, 반응 혼합물을 120℃에서 15시간 동안 교반한다. 용액을 진공중에서 증발시키고, 잔류물을 4-메틸-2-펜타논중에 용해시킨다. 혼합물을 염수로 세척하고, 건조시킨 후 여과하여 증발시킨다. 잔류물을 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피[용출제 : 트리클로로메탄 및 메탄올(97 : 3의 용량비)의 혼합물]에 의해 정제한다. 순수 분획을 수집하고 용출제를 증발시킨다. 잔류물을 2-프로판올로 결정화시킨다. 생성물을 여과하고 건조시켜 3.8부(83.3%)의 6-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-2,3-디히드로-7-메틸-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온을 수득한다;

용정 : 134.7℃(화합물 4).

유사한 방법으로 다음 화합물을 제조한다. 7-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-3,4-디히드로-8-메틸-2H,6H-피리미도[2,1-b][1,3]티아진-6-온, 용정 : 169.1℃(화합물 5).

#### [실시예 7]

BEST AVAILABLE COPY

13.7부의 6-[2-[4-[(2-브로모-4-플루오로페닐)(히드록시이미노)메틸]-1-피페리디닐]에틸]-3,7-디메틸-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온, 16부의 수산화칼륨 및 32부의 물의 혼합물을 시간 동안 교반 및 환류시킨다 냉각시킨후, 반응 혼합물을 메틸벤젠으로 추출하고 유기층을 증발 건조시킨다. 잔류물을 트리클로로메탄중에 용해시키고, 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피[용출제 : 트리클로로메탄 및 메탄올(95 : 5의 용량비)의 혼합물]에 의해 정제한다. 순수 분획을 수집하고 용출제를 증발시킨다. 잔류물을 2-프로판올 중에서 연마한다. 생성물을 여과하고 건조시켜 7.8부(67.7%)의 6-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-3,7-디메틸-5H-티아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온을 수득한다;

용점 : 231.3℃(화합물 6).

동일한 방법으로 동등한 양의 적합한 출발 화합물을 사용하여 다음 화합물을 제조한다.

3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-2,6-디메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온, 용점 : 192.9℃(화합물 7) 및 3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-2,8-디메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온, 용점 : 180.8℃(화합물 8).

#### [실시예 8]

333333부의 디메틸설폭시드중의 2부의 탄산칼륨의 혼합물을 60℃에서 가열하고, 여기에 33부의 디메틸설폭시드중의 5.8부의 3-[2-[4-[(2-니트로페닐)(히드록시이미노)메틸]-1-피페리디닐]에틸]-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 용액을 10분간에 걸쳐 적가한다. 반응 혼합물을 60°내지 70℃에서 밤새 교반한다. 냉각시킨후 반응 혼합물을 물에 붓는다. 침전물을 여과하여 건조시킨다. 생성물을 4-메틸-2-펜타논으로 결정화시킨다. 생성물을 여과하고 건조시켜 3.9부(75.4%)의 3-[2-[4-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온을 수득한다; 용점 : 178.4℃(화합물 9).

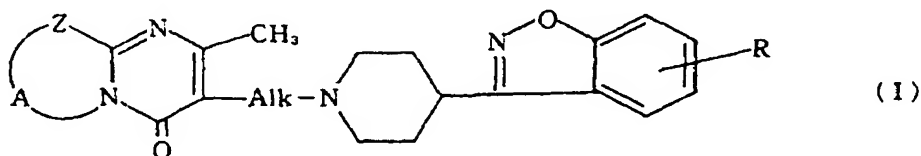
동일한 방법으로 동등한 양의 N,N-디메틸포름아미드, 탄산나트륨 및 3-[2-[4-[(2-니트로페닐)(히드록시이미노)메틸]-1-피페리디닐]에틸]-2,7-디메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온을 사용하여 용점 186.0℃인 3-[2-[4-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-2,7-디메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온(화합물 10)을 제조하고; 동등한 양의 N,N-디메틸아세트아미드, 탄산칼륨 및 3-[2-[4-[(2-니트로페닐)(히드록시이미노)메틸]-1-피페리디닐]에틸]-2,6,8-트리메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온을 사용하여 용점 155.2℃인 3-[2-[4-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-2,6,8-트리메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온(화합물 11)을 제조하고;

또한 동등한 양의 1-메틸-2-피롤리딘은, 중탄산나트륨 및 7-[2-[4-[(2-니트로페닐)(히드록시이미노)메틸]-1-피페리디닐]에틸]-3,4-디히드로-8-메틸-2H,6H-피리미도[2,1-b][1,3]티아진-6-온을 사용하여 용점 168.8℃인 7-[2-[4-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-3,4-디히드로-8-메틸-2H,6H-피리미도[2,1-b][1,3]티아진-6-온(화합물 12)을 제조한다.

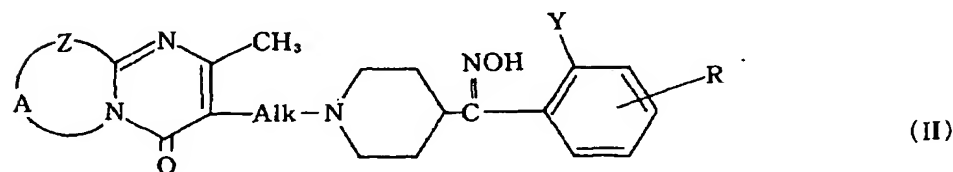
#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1.

일반식(II)의 옥심을 염기의 존재 또는 부재하에 반응-불활성 용매중에서 폐환시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 3-피페리디닐-1,2-벤즈이속사졸 및 그의 약제학적으로 허용되는 산부가염을 제조하는 신규방법.



(I)



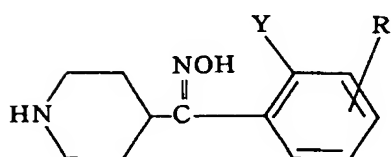
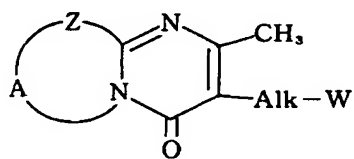
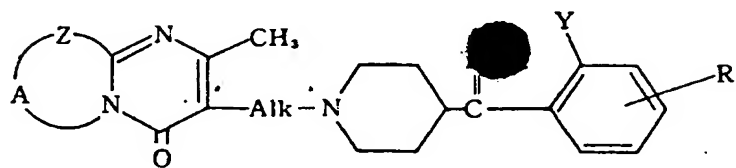
(II)

상기식에서, R은 수소 또는 할로이고, Alk는 C<sub>1-4</sub> 알칸디일이며, Z는 -S-, -CH<sub>2</sub>- 또는 -CR<sup>1</sup>=CR<sup>2</sup>- 이고, 여기에서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이며, A는 1,2-에탄디일, 1,3-프로판디일 또는 -CR<sup>3</sup>=CR<sup>4</sup>-이고, 여기에서 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이며, Y는 반응성 이탈기이다.

##### 청구항 2.

일반식(IV)의 피페리딘을 염기의 존재하, 및 알칼리금속 요소다이드의 존재 또는 부재하에, 반응-불활성 용매중, 약간의 상승된 온도에서 일반식(III)의 시약으로 N-알킬화하고, 계속해서 수득한 일반식(II)의 옥심을 염기의 존재 또는 부재하에 반응-불활성 용매중에서 폐환시킴을 특징으로 하여, 제1항에서 정의한 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

BEST AVAILABLE COPY



상기식에서, R, Alk, Z 및 A는 제1항에서 정의한 바와 같고, W는 반응성 이탈기이며, Y는 반응성 이탈기이다.

### 청구항 3.

3-[2-[4-[(2,4-디플루오로페닐)(히드록시이미노)메틸]-1-피페리디닐]에틸]-6,7,8,9-테트라히드로-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온을 폐환시킴을 특징으로 하여, 3-[2-[4-[(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-6,7,8,9-테트라히드로-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온 및 그의 약제학적으로 허용되는 산부가염중에서 선택된 화합물을 제조하는 방법.